

Die Bedeutung von Ketonmannichbasen zur Synthese von Thiophenabkömmlingen und Dithienothiazinen

von

Walter Keess

aus Ludwigshafen a. Rhein

E-12.

1961

Die Bedeutung von Keton-
mannichbasen zur Synthese
von Thiophenabkömmlingen
und Dithienothiazinen



Inauguraldissertation
der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Friedrich - Alexander - Universität
Erlangen - Nürnberg

zur
Erlangung des Doktorgrades

vorgelegt von
Walter Keess
aus Ludwigshafen a. Rhein



Als Dissertation genehmigt von der Naturwissenschaftlichen
Fakultät der Universität Erlangen - Nürnberg

Tag der mündlichen Prüfung: 15. November 1961

Dekan: Universitätsprofessor Dr. H. Volz

Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. H. Fießelmann

Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. G. Hesse

Aufrichtigen Dank sage ich meinem verehrten Lehrer,
Herrn Professor Dr. H. F i e ß e l m a n n,
für die Themenstellung und für die wertvollen Anregungen
während der Durchführung dieser Arbeit.

Unser besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. E.
M ü l l e r für die Ausführung der in dieser Arbeit
enthaltenen EPR - Untersuchungen.

I n h a l t s ü b e r s i c h t
=====

Seite

T h e o r e t i s c h e r T e i l

I. Thiophencarbonsäure-2-ester aus Ketonmannichbasen über γ -Ketosulfide	3
1. Allgemeiner Überblick	3
2. Umsetzung von β -Dimethylaminopropiophenon mit Thioglykolsäuremethylester	7
3. Sulfone des β -Carbomethoxymethylmercapto- propiophenons und der zugrundeliegenden Säure	8
4. Darstellung des 3-Phenylthiophencarbonsäure- 2-methylesters und der zugrundeliegenden Säure	8
II. 2-Aminothiophene aus Ketonmannichbasen über γ -Ketonitrile	10
1. Einleitung	10
2. Synthese der γ -Ketonitrile	10
3. Synthese der 2-Aminothiophene	12
4. Reaktionen und Eigenschaften der 5-Aryl-2-aminothiophenhydrochloride	15
III. Dithienothiazine aus Dithienylaminen	18
1. Nomenklatur	18
2. Synthese der (2,3:3',2')-(5,6:5'',4'')-Di- thienothiazine	19
3. Eigenschaften und chemisches Verhalten der (2,3:3',2')-(5,6:5'',4'')-Dithienothiazine	20

	Seite
4. Folgerungen zur Konstitution der (2,3:3',2')-(5,6:5'',4'')-Dithienothiazine auf Grund ihrer Eigenschaften	22
5. EPR-Messungen, physikalische Bestätigungen für die radikalische Struktur der (2,3:3',2')-(5,6:5'',4'')-Dithienothiazine	26
6. Versuche zur Darstellung von (5,6:3',2')-(2,3:5'',4'')-Dithienothiazinen	28
IV. Ausblick	30

Experimenteller Teil

I. Darstellung der Ketonmannichbasen und deren Bromierung	32
1. Morpholinhydrochlorid bzw. -hydrobromid	32
2. β -Morpholinopropiophenonhydrochlorid bzw. -hydrobromid	32
3. β -Dimethylaminopropiophenonhydrochlorid	33
4. β -Dimethylaminopropiophenon	33
5. β -Morpholino-4-bromopropiophenonhydrobromid	34
6. β -Naphthyl-(β -dimethylaminoäthyl)-keton- hydrochlorid	34
7. β -Dimethylamino-p-methylpropiophenon- hydrochlorid	35
8. 2-Dimethylaminomethylcyclohexanon-(1)- hydrochlorid	35
9. 2-Dimethylaminomethylcyclohexanon-(1)	35
II. Versuche zur Darstellung von Thiophencarbon- säureester aus Ketonmannichbasen	36
10. β -Carbomethoxymethylmercaptopropiophenon	36

	Seite
11. Sulfon des β -Carbomethoxymethylmercapto-propiophenon.	36
12. (Carbomethoxymethylmercapto)-methylen-acetophenon	37
13. 3-Phenylthiophencarbonsäure-2-methylester	38
14. 3-Phenylthiophencarbonsäure-(2)	38
III. Darstellung von γ -Ketonitrilen	39
15. β -Cyanopropiophenon	39
16. β -Cyano-p-methylpropiophenon	39
17. β -Naphthyl-(β -cyanoäthyl)-keton	39
18. 2-Cyanomethylcyclohexanon-(1)	40
19. Lävulinsäurenitril	41
IV. 2-Aminothiophene und Derivate	42
20. 2-Amino-5-phenylthiophenhydrochlorid	42
21. 2-Amino-5-phenylthiophen	42
22. 2-Acetylamino-5-phenylthiophen	43
23. 2-Amino-5-(p-tolyl)-thiophenhydrochlorid	43
24. 2-Amino-5-(p-tolyl)-thiophen	43
25. 2-Acetylamino-5-(p-tolyl)-thiophen	44
26. 2-Amino-5-(β -naphthyl)-thiophenhydrochlorid	44
27. 2-Amino-5-(β -naphthyl)-thiophen	45
28. 2-Acetylamino-5-(β -naphthyl)-thiophen	45
29. Diazotierung und Kupplung der 2-Aminothiophenhydrochloride	45
V. 2,2'-Dithienylamine aus 2-Aminothiophenen	46
30. 5,5'-Diphenyl-2,2'-dithienylamin	46
31. 5,5'-Di-(p-tolyl)-2,2'-dithienylamin	47
32. 5,5'-Di-(β -naphthyl)-2,2'-dithienylamin	48
VI. (2,3:3',2')-(5,6:5'',4'')-Dithienothiazine und deren Salze	49
33. 5,2''-Diphenyl-(2,3:3',2')-(5,6:5'',4'')- dithienothiazin	49

	Seite
34. 5,2"-Di-(p-tolyl)-(2,3:3',2')-(5,6:5'',4'')- dithienothiazin	49
35. 5,2"-Di-(β -naphthyl)-(2,3:3',2')-(5,6:5'',4'')- dithienothiazin	50
36. Salze der (2,3:3',2')-(5,6:5'',4'')-Dithi- enothiazine	
a) mit conc. Schwefelsäure	50
b) mit conc. Perchlorsäure	51
37. Molekulargewichtsbestimmung des 5,2"-Di- phenyl-(2,3:3',2')-(5,6:5'',4'')-dithieno- thiazins in Campher	51
Literaturzusammenstellung	52

Z u s a m m e n f a s s u n g

Die Fähigkeit der Mannichbasen zu Kondensationen mit H-aciden Verbindungen unter Abspaltung von Amin, eröffnet die Möglichkeit, ausgehend von Ketonmannichbasen, bei Verwendung von Mercaptanen als H-acide Verbindungen, zu γ -Ketosulfiden zu kommen.

Wir vermuteten, daß bei Verwendung solcher SH-Verbindungen, die in α -Stellung eine reaktionsfähige CH_2 -Gruppe tragen, die entstehenden γ -Ketosulfide durch Aldolkondensation und anschließende Wasserabspaltung zu partiell hydrierten Thiophenderivaten ringgeschlossen werden könnten. Diese Vermutung bestätigte sich nicht.

Hingegen stellten wir fest, daß bei der Bromierung der Mannichbase des Acetophenons in α -Stellung zur CO-Gruppe, die Eliminierungs-Additionsreaktion mit Thioglykolsäuremethylester besonders einfach erfolgt, sofort unter Bildung des α, β -ungesättigten γ -Ketosulfids. Aus diesem kann man in geringen Ausbeuten durch Kondensation mit Natriummethylatlösung 3-Phenylthiophencarbonsäure-2-methylester erhalten.

Manche β -Dimethylaminoäthyl-aryl-ketone eignen sich sehr gut zur Darstellung von γ -Ketonitrilen. Viele dieser Verbindungen stellen aber ein gutes Ausgangsmaterial zur Synthese von 2-Aminothiophenen dar, wenn man sie in methanolischer Lösung mit HCl- und H_2S -Gas behandelt. In 3 Fällen wurde von uns die Synthese von γ -Ketonitrilen nach E. B. Knott durchgeführt,

und in diesen Fällen erhielten wir auch in glatter Reaktion und sehr guten Ausbeuten die Hydrochloride der entsprechenden Aminothiophene.

In anderen Fällen, wo sich die Synthese der γ -Ketonitrile nach dieser Methode nicht vollzog und letztere auf andere Weise dargestellt wurden, konnten wir auch keinen Ringschluß zustande bringen.

Aus den von uns dargestellten 2-Aminothiophenen erhielten wir glatt die entsprechenden 2,2'-Dithienylamine.

Der letzte Teil der vorliegenden Arbeit beschäftigt sich damit, aus den erhaltenen 2,2'-Dithienylaminen zu (2,3:3',2') - (5,6:5'',4'') - Dithienothiazinen zu kommen. Dabei erhielten wir unerwarteterweise tief dunkel gefärbte, gut kristallisierte Thiazine mit radikalischer Struktur.

Ein (5,6:3',2') - (2,3:5'',4'') - Dithienothiazin aus einem vorliegenden 3,3'-Dithienylamin darzustellen, führte zu keinem Erfolg.

Im Ganzen gesehen beinhaltet diese Arbeit also eine einfache Synthese von (2,3:3',2') - (2,3:5'',4'') - Dithienothiazinen, ausgehend von Methyl-aryl-ketonen, die bei der leichten Zugänglichkeit letztgenannter Verbindungen von Interesse sein kann.

Die beschränkte Zahl von Ketonmannichbasen, die sich mit KCN zu γ -Ketonitrilen umsetzen lassen, steht leider einer Verallgemeinerung dieser Synthese im Wege.

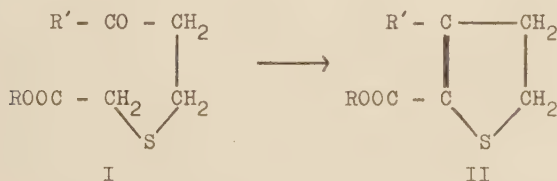
Theoretischer Teil

I. Thiophenecarbonsäure-2-ester aus Ketonmannichbasen über γ -Ketosulfide

1. Allgemeiner Überblick

N. S. Gill und Mitarbeiter¹⁾ haben gezeigt, daß Ketonmannichbasen glatt die Aminkomponente gegen eine SH-acide Komponente austauschen.

Unsere Überlegungen gingen davon aus, auf diesem Wege auf einfache Weise zu Verbindungen zu kommen, die sich zu einem Ringschluß unter Bildung von Dihydrothiophenen eignen. verwendet man nämlich als SH-acide Komponente beispielsweise Thioglykolsäureester, der eine aktive $-\text{CH}_2$ -Gruppe enthält, so müßte eine cyclisierende Aldolkondensation mit Wasserabspaltung nach

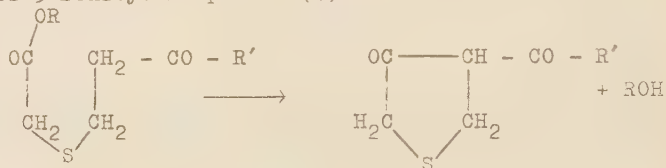


möglich sein.

Die Darstellung des $-\text{Carbomethoxymethylmercapto}$ -propiophenons (I : $\text{R}' = \text{Phenyl}$, $\text{R} = -\text{CH}_3$) gelang uns zwar leicht, jedoch konnte auch bei mannigfacher Variation der Reaktionsbedingungen, der Lösungsmittel und der Kondensationsmittel kein Ringschlußprodukt gefaßt werden. Das Reaktionsgemisch verfärbte sich regelmäßig und es hinter-

blieb auch ein kristallines Produkt, das aber keinesfalls einheitlich war und weder durch Umkristallisieren noch durch Chromatographie gereinigt werden konnte. Ebenfalls erfolglos blieben Reinigungsversuche des Gemisches der mit 2,4-DNP erhaltenen 2,4-Dinitrophenylhydrazone.

Zuerst zogen wir eine zweite Reaktion in Betracht, die möglicherweise gleichzeitig abgelaufen sein konnte, nämlich eine Dieckmann'sche Esterkondensation unter Bildung eines 3-Benzoylthiophanon-(4) nach



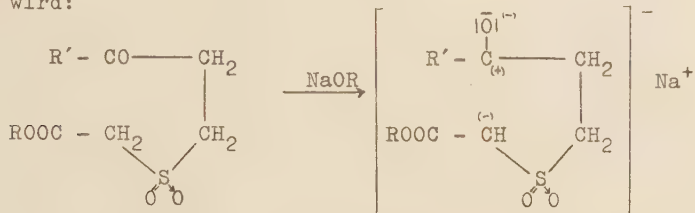
aber das erhaltene Produkt wurde beim wiederholten Umkristallisieren aus Benzol/Cyclohexan immer schwefelärmer, so daß anzunehmen ist, daß das γ -Ketosulfid die Behandlung mit Alkali nicht verträgt, und sich zersetzt (vgl. auch B. H. Nicolet⁴).

Wir stellten uns deshalb die Frage, ob sich die Verhältnisse nicht änderten, wenn wir beim Ringschluß den Thioäther durch das bei seiner Oxydation entstehende, wesentlich beständigere Sulfon ersetzen würden. Wir hätten dann weitere zwei Vorteile:

Einmal könnten wir von gut kristallisierenden Verbindungen ausgehen, statt wie im andern Falle, von einem nie hundertprozentig zu reinigenden Öl.

Zum andern aber müßte durch den positiven Feldeffekt der SO_2 -R-Gruppe, die benachbarte CH_2 -Gruppe noch aktiver sein als im Thioäther. Mit andern Worten, es müßte sich

die Reaktionsform II im Falle des Sulfons leichter bilden, da das Proton der kondensationsfähigen CH_2 -Gruppe durch den +F-Effekt der SO_2 -R-Gruppe leichter abgespalten wird:



Leider konnten wir aber auch ausgehend von den γ -Ketosulfonen keinen Ringschluß durchführen.

Die theoretisch bei dieser Reaktion geforderten Dihydrothiophene sind freilich gegenüber den γ -Ketosulfiden bzw. -sulfonen als Ausgangsprodukte nicht sehr energiebegünstigt, und so lag es nahe, nach einer Möglichkeit zu suchen, wie man auf diesem Wege statt zu Dihydrothiophenen zu den stabileren Thiophenen gelangen könnte.

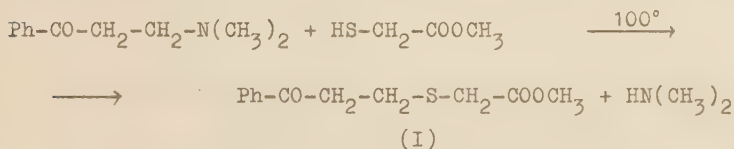
Wäre es möglich, in α -Stellung zur CO-Gruppe ein Halogen einzuführen, so würde beim Ringschluß mit Alkali gleich Halogenwasserstoff abgespalten und man käme zu dem entsprechenden Thiophen. Eine solche Halogenierung der Thioäther würde wegen der Empfindlichkeit dieser Verbindungen schwierig sein. Arbeiten von A. L. Williams und A. R. Day⁵⁾ kamen uns jedoch zu Hilfe, in denen Ketonmannichbasen des Acetophenons in α -Stellung zur CO-Gruppe bromiert wurden. Nach den Vorschriften genannter Autoren stellten wir das β -Morpholino- α -bromopropiophenon dar. Es ergab sich, daß dieses den Morpholinrest sehr leicht, schon beim Zusammengeben der Komponenten in Toluol, in exothermer Reaktion gegen den

2. Umsetzung von β -Dimethylaminopropiophenon mit Thioglykolsäuremethylester

Der Austausch der Aminkomponente in Mannichbasen durch eine SH-acide Komponente kann nach N. S. Gill und Mitarbeitern¹⁾ entweder so erfolgen, daß man äquimolare Mengen der freien Mannichbase und der SH-aciden Komponente vermischt und auf höhere Temperatur erhitzt. Dabei destilliert das flüchtige Amin ab und der Thioäther hinterbleibt als Rückstand.

Oder man verwendet das quaternäre Salz der Mannichbase und setzt mit dem Natriumsalz der SH-aciden Komponente um. Der zweite Weg ist bei Verwendung von Mannichbasen mit weniger flüchtigen Aminkomponenten zu bevorzugen.

Wir konnten in einfacher Weise das β -Carbomethoxymethylmercaptopropiophenon (I) erhalten, wenn wir äquimolare Mengen von β -Dimethylaminopropiophenon und Thioglykolsäuremethylester im siedenden Wasserbad erhitzten:



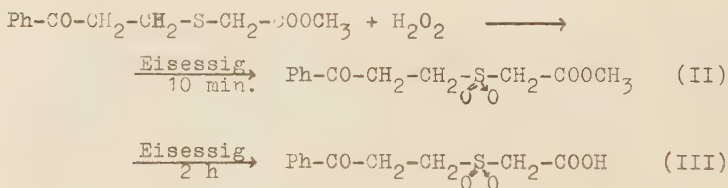
Beim Destillieren im Hochvakuum ging die Verbindung als konstant siedende Fraktion bei 132-35°/0,05 mm über. Es handelt sich um ein gelbes, viskoses Öl, das nur schwer zur Kristallisation zu bringen war. Durch dreimaliges Destillieren konnte es analysenrein erhalten werden.

3. Sulfone des β -Carbonmethoxymethylmercaptopropionphenons und der zugrundeliegenden Säure.

Die bekannte Darstellungsmethode der Sulfone aus den zugrundeliegenden Thioäthern durch Oxydation mit H_2O_2 in Eisessig führte auch in unserem Falle zum Erfolg.

Führt man die Reaktion so durch, daß man nur kurz erhitzt, so erhält man das Sulfon des Esters. Bei längerem Erwärmen erhält man hingegen die zugrundeliegende Säure, die weiße Nadelchen des Fp. 149° darstellt, und sich aus Äthylenchlorid umkristallisieren läßt.

Der Ester bildet, umkristallisiert aus Tetrachlorkohlenstoff, farblose Nadelchen des Festpunktes 68° .

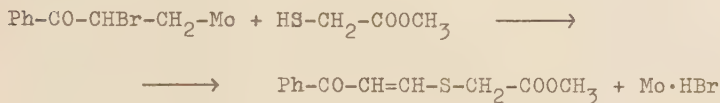


4. Darstellung des 3-Phenylthiophencarbonsäure-2-methylesters und der zugrundeliegenden Säure.

Die Morpholinmannichbase des Acetophenons, die in einfacher Weise dargestellt werden kann⁵⁾, wird entweder nach der Vorschrift von A. L. Williams und A. R. Day bromiert, oder, indem man die freie Morpholinmannichbase des Acetophenon einige Tage in der Kälte mit der berechneten Menge Brom in Eisessig stehen läßt.

Aus dem so erhaltenen Produkt wird mit Natriumacetatlösung in Gegenwart von Toluol die freie Base hergestellt. Die so erhaltene toluolische Lösung wird mit der berech-

neten Menge Thioglykolsäuremethylester versetzt, wobei sich die Mischung spontan erwärmt und Morpholinhydrobromid auskristallisiert:



Nach halbstündigem Rückflüssen wird vom Morpholinhydrobromid abgesaugt und das Toluol abgezogen. Nach der Destillation im Hochvakuum hinterbleibt ein gelbes Öl, das nicht ganz analysenrein erhalten werden konnte, aber nach Ringschluß mit Natriummethylat⁷⁾ glatt, in allerdings geringer Ausbeute, den 3-Phenylthiophencarbonsäure-2-methylester lieferte. Aus 80 %igem Methanol erhält man farblose Blättchen vom Fp. 119°, die sich mit 4n Natronlauge zum Natriumsalz der Säure verseifen lassen.

Die farblosen Blättchen der Säure schmelzen, umkristallisiert aus Methanol, bei 205°.

II. 2 - Amino thiophene aus Ketonmannichbasen über γ -Ketonitrile.

1. Einleitung

Die Synthesen von Thiophenderivaten, aus 1,4-Diketonen einerseits, und andererseits die Möglichkeit zur Bildung von Diaminothiophenen aus 1,2-Dinitrilen⁸⁾, veranlaßte uns zu der Überlegung, bei Verwendung von γ -Ketonitrilen möglicherweise zu Monoaminothiophenen zu kommen, insbesondere, weil E. B. Knott und Mitarbeiter²⁾ einen Weg zur bequemen Darstellung der γ -Ketonitrile aus Ketonmannichbasen aufgezeigt hat. Aus solchen γ -Ketonitrilen müßten sich in 3 und 4 Stellung unsubstituierte 2-Amino thiophene darstellen lassen.

2. Synthese der γ -Ketonitrile

Die Darstellung der γ -Ketonitrile aus den Ketonmannichbasen nach E. B. Knott und Mitarbeitern vollzieht sich glatt und in guter Ausbeute.

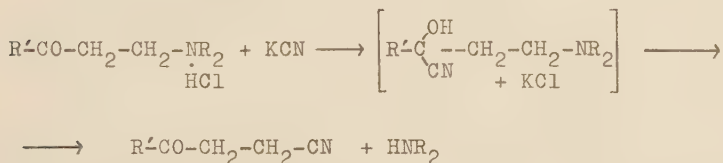
Bei den von genannten Autoren hergestellten Verbindungen handelt es sich aber ausnahmslos um solche, bei denen sich in Nachbarstellung zur Carbonylgruppe der Benzolkern oder andere substituierte oder kondensierte Aromaten befinden.

Aus dem Bestreben heraus, auch rein aliphatische γ -Ketonitrile dem Ringschluß zugänglich zu machen, scheuten wir keine Mühe, auch solche Ketonmannichbasen zur Darstellung dieser Verbindungen heranzuziehen. Als die Bemühungen zum einfachen Austausch der Alkylaminogruppe gegen die Nitrilgruppe bei diesen Ketonmannichbasen scheiterten, versuchten wir es über deren quarternäre

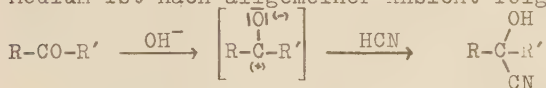
Salze. Hier gelang es uns lediglich beim 1-Dimethylamino-methylcyclohexanon-(2) zum 1-Cyanomethylcyclohexanon-(2) zu kommen, das aber durch thermische Zersetzung des durch Umsetzung des Hydrochlorids der Mannichbase mit KCN erhaltenen Cyanhydrins leichter zugänglich ist⁸⁾.

Schließlich stellten wir das Lävulinsäurenitril durch Anlagerung von wasserfreier Blausäure an Methyl-vinylketon dar^{10,11)}.

Die Gründe des Scheiterns der Nitrilsynthese aus rein aliphatischen Ketonmannichbasen lassen sich aus dem Mechanismus des Reaktionsablaufes vermuten: Die Nitrilbildung aus den Mannichbasen in wässriger KCN-Lösung erfolgt wahrscheinlich über die Cyanhydrine¹²⁾. Diese stabilisieren sich unter Bildung der γ -Ketonitrile:



Der Mechanismus der Cyanhydrinbildung im alkalischen Medium ist nach allgemeiner Ansicht folgender:



Es ist bekannt¹²⁾, daß die Bildung der Cyanhydrine mit R = Aromat zwar schneller geht als im Falle rein aliphatischer Ketone, aber das gebildete Cyanhydrin ist auch wesentlich instabiler. Das Verhältnis der Dissoziationskonstanten beider Kategorien ist nach V. Prelog und M. Kobelt¹³⁾ in der Größenordnung von 40 : 1. Das heißt im Falle der Alkyl-arylketone liegt das Cyanhydrin in der Hauptsache als Gemisch des Ketons mit

Blausäure vor.

Beim Vorliegen einer Ketonmannichbase vermag sich jedoch der geringe Teil des Cyanhydrins unter Bildung des γ -Ketonitrils zu stabilisieren. Dann stellt sich das Gleichgewicht immer wieder neu ein und man erhält so hauptsächlich das Ketonitril.

Im Falle der rein aliphatischen Ketone ist die Bildungstendenz der Cyanhydrine geringer; haben sie sich aber einmal gebildet, so sind sie so stabil, daß sie sich nur unter extremen Bedingungen in das γ -Ketonitril umlagern⁹⁾. Beim 2-Dimethylaminomethylcyclohexanon-(1) gelingt es beispielsweise nur durch trockenes Erhitzen auf 150°. Beim β -Dimethylaminobutanon konnte beim Umsetzen mit wässrigem KCN schon das Cyanhydrin nicht gefaßt werden. Hierbei könnte auch eine Aldolkondensation eine Rolle spielen.

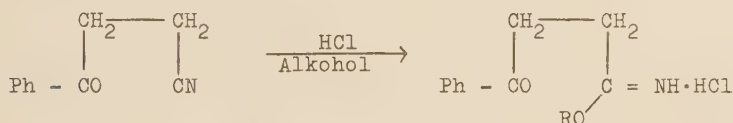
Interessant ist, daß auch bei der Mannichbase des Propriophenons kein Austausch der Dialkylaminogruppe durch die Nitrilgruppe beim Behandeln mit wässriger KCN-Lösung eintritt. Offenbar ist hier das einzelne, doppelt aktivierte α -ständige H-Atom schon so reaktionsfähig, daß sich das Cyanhydrin unter Wasserabspaltung stabilisiert und die entstehende ungesättigte Verbindung unter den alkalischen Bedingungen verharzt.

3. Synthese der 2-Aminothiophene

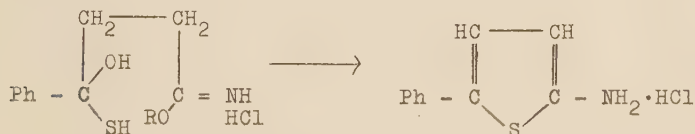
Ausgehend von drei von E. B. Knott und Mitarbeitern²⁾ dargestellten γ -Ketonitrilen, gelang es uns sehr bald, mit H_2S und HCl in abs. Methanol in guter Ausbeute zu den Hydrochloriden von 2-Aminothiophenen zu kommen, nachdem ähnliche Versuche in abs. Äther als Lösungsmittel vollkommen gescheitert waren.

Jedoch versagte beim 2-Cyanomethylcyclohexanon-(1) und beim Lävulinsäurenitril, die beide nicht nach der von E. B. Knott²⁾ angegebenen Methode dargestellt werden konnten, auch die Synthese der erwarteten Aminothiophene, so daß es berechtigt ist, nach einem eventuellen Zusammenhang zwischen der Bildungstendenz der γ -Ketonitrile aus den Ketonmannichbasen und dem Gelingen der Thiophensynthese aus ersteren zu fragen.

E. B. Knott²⁾ hat gefunden, daß beim Behandeln der γ -Ketonitrile mit HCl in Alkohol die salzsauren Iminoester entstehen:



Daher ist es sehr wahrscheinlich, daß die Bildung der Aminothiophene so erfolgt, daß sich der Schwefelwasserstoff an die Ketogruppe anlagert und sich die entstehenden 1,1-Hydroxythiole unter Bildung der Aminothiophene stabilisieren:

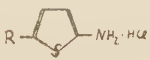
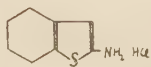


Da nun die Addition von H₂S an die Carbonylgruppe nach demselben Mechanismus erfolgt wie die Cyanhydrinbildung, so könnte man daraus durchaus einen Zusammenhang zwischen dem Mißlingen der Nitrilsynthese über die Cyanhydrine der Ketonmannichbasen und dem des sauren Ring-schlusses folgern.

Offenbar wird bei den rein aliphatischen γ -Ketonitrilen überhaupt kein H_2S angelagert. Oder aber die Nitrilgruppe reagiert damit rascher als die Carbonylgruppe unter Bildung von Thioamiden, die zum Ringschluß ungeeignet sind.

Auf Grund des Reaktionsmechanismus müßte die Anlagerung von H_2S an die Carbonylgruppe im Alkalischen besser verlaufen. Aber in diesem Falle wirkt sich die Instabilität der entstehenden freien Aminothiophene ungünstig auf die Synthese aus.

In folgender Tabelle sind die γ -Ketonitrile zusammengefaßt, die zu Ringschlüssen mit H_2S und HCl eingesetzt wurden. Bei positiv verlaufenem Versuch sind die entstehenden Aminothiophenhydrochloride angegeben:

Ketonitril	2-Aminothiophenhydrochlorid 	Ausbeute	Aussehen
β -Cyanopropiophenon	R = Phenyl (V)	95 %	schneeweiße glitzernde Blättchen
β -Cyano-p-methylpropiophenon	R = p-Tolyl (VIII)	89 %	schneeweiße glitzernde Blättchen
β -Naphthyl- β -cyano-äthylketon	R = -Naphthyl (XI)	88 %	gelblich glitzernde Blättchen
2-Cyanomethylcyclohexanon-(1)		..	..
Lävulinsäurenitril	R = CH_3	..	..

Bei der Bestimmung des Schmelzpunktes tritt bei allen 2-Aminothiophenhydrochloriden Zersetzung ein.

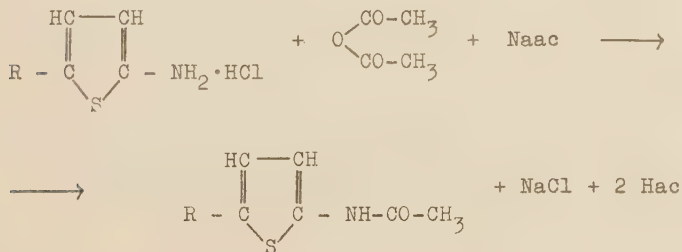
4. Reaktionen und Eigenschaften der 5-Aryl-2-aminothiophenhydrochloride

Die Hydrochloride unserer 2-Aminothiophene fallen bei der Darstellung in großer Reinheit an und es erübrigt sich, sie umzukristallisieren. Im allgemeinen ist diese Manipulation bei Aminothiophenhydrochloriden auch schwierig. Dennoch zeigte es sich, daß unsere Verbindungen aus einem Gemisch aus gleichen Teilen Methanol und conc. HCl sehr gut umkristallisierbar sind.

Die von uns dargestellten 2-Aminothiophenhydrochloride sind, wie erwartet, gut löslich in hydrophilen organischen Lösungsmitteln, besonders in Methanol. In Wasser sind sie praktisch unlöslich, ebenso in Äther und Benzol. In Aceton lösen sie sich wenig.

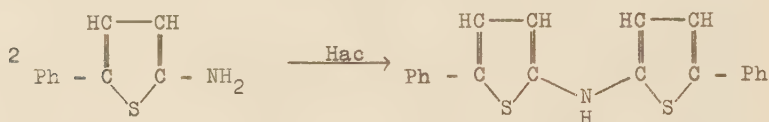
Mit einer auf 60° erwärmten wäßrigen Natriumacetatlösung lassen sich leicht die freien Aminothiophene herstellen. Besonders das 2-Amino-5-phenylthiophen erweist sich jedoch als relativ instabil. Es färbt sich beim Stehenlassen ebenso wie beim Umkristallisieren dunkel.

Wesentlich beständiger und gut kristallisiert sind die Acetylderivate, die man glatt erhält, wenn man die 2-Aminothiophenhydrochloride in Essigsäureanhydrid bei Gegenwart von äquivalenten Mengen Natriumacetat kurzzeitig erhitzt:



Ebenso lassen sich die 2-Aminothiophenhydrochloride diazotieren. Allerdings bereitet diese Reaktion wegen der geringen Löslichkeit der Hydrochloride in conc. HCl Schwierigkeiten. Jedoch erhielten wir, wenn auch in geringer Ausbeute, aus jedem der diazotierten 2-Aminothiophene, mit β -Naphthol rote bis rotbraune, mit H-Säure blauviolette Farbstoffe, die aber sehr schwer umkristallisierbar sind. Deshalb verzichteten wir auf Analysenwerte.

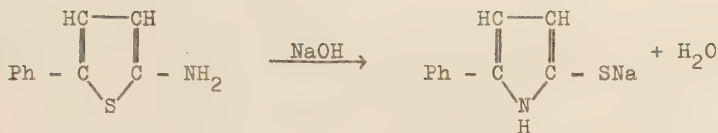
Kocht man die freien 2-Aminothiophene in Eisessig, so gelingt es, ähnlich wie bei den 3-Aminothiophenen¹⁴⁾, zu den 2,2'-Dithienylaminen zu kommen:



Diese Verbindungen sind schwach gelblich gefärbt und im trockenen Zustand stabil. In Lösung, besonders beim Umkristallisieren, verfärben sie sich jedoch sofort dunkel. Nur unter Ausschluß des Luftsauerstoffs ist es möglich, sie in ihrer gelben Farbe zu erhalten. Sie zeigen ähnliche Eigenschaften wie die analog gebauten Diphenylamine. Beispielsweise entstehen mit conc. HNO_3 oder conc. H_2SO_4 tief gefärbte rote bzw. blaugüne Farbstoffe.

Versuche zur Darstellung einer N-acetylverbindung gelangen nicht.

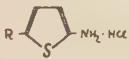
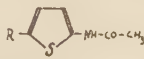
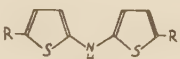
Schließlich unternahmen wir noch Versuche, ähnlich wie T. L. Cairns und Mitarbeiter³⁾, aus den 2-Aminothiophenen durch Umlagerung in wäßrig alkalischem Medium, zu Mercaptopyrrolen zu gelangen, gemäß



Aber diese Versuche scheiterten an der Instabilität der freien Aminothiophene.

Die folgende Tabelle gibt eine knappe Übersicht über Ausbeute (A), Farbe und Schmelzpunkte der von uns dargestellten Derivate der 2-Aminothiophenhydrochloride:

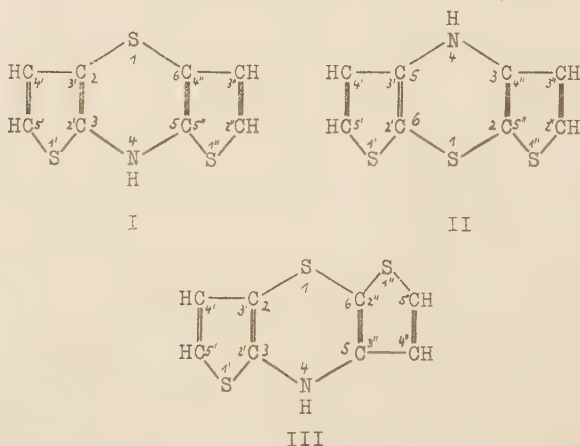
u = unbeständig (Z) = schmilzt unter Zersetzung

Aminothiophenhydrochlorid	freie Base	Acetylderivat	Dithienylamin
			
R = Phenyl	u Fp: 92° (Z) (VI)	fbf. Fp: 184° (VII)	A=60% (XIV) gelb Fp: 202-3°
R = p-Toluoyl	schw. gelb Fp: 102-3° (Z) (IX)	fbf. Fp: 157° (X)	A=67% (XV) gelb Fp: ca. 210° (Z)
R = β-Naphthyl	gelb Fp: ca. 130° (Z) (XII)	fbf. Fp: 210° (XIII)	A=65% (XVI) gelb Fp: 213-15° (Z)

III. Dithienothiazine aus Dithien- enylaminen

1. Nomenklatur

Während es bei den Phenthiazinen gleichgültig ist, wie Schwefel und Stickstoff im Vergleich zu den ancondensierten Ringen stehen, muß man bei den Dithienothiazinen 3 Fälle unterscheiden:



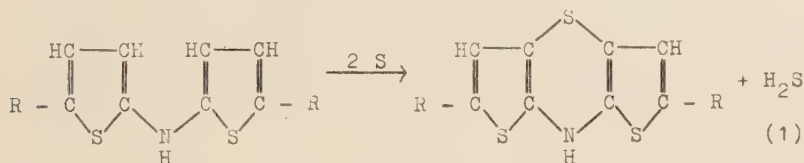
Daher ist es zweckmäßig, die Bezeichnung der gemeinten Verbindung etwas genauer zu formulieren:

Numeriert man, wie üblich, den Thiazinring bei S mit 1 beginnend gegen den Uhrzeigersinn fortlaufend und ebenso die beiden Thiophenringe, mit 1' bzw. 1'' beginnend, so ergeben sich folgende Bezeichnungen:

- I: (2,3:3',2')-(5,6:5'',4'')-Dithienothiazin
 II: (5,6:3',2')-(2,3:5'',4'')-Dithienothiazin
 III: (2,3:3',2')-(5,6:3'',2'')-Dithienothiazin

2. Synthese der (2,3:3',2')-(5,6:5'',4'')-Dithienothiazine

Mit der Darstellung der Dithienylamine lag es nahe, durch Einführung eines Schwefelatoms, ähnlich wie beim Diphenylamin und seinen Derivaten¹⁵⁾, zu den wahrscheinlich wesentlich beständigeren und gut kristallisierenden Dithienothiazinen zu kommen, gemäß der Gleichung:



Anfänglich führten wir die Versuche unter ähnlichen Bedingungen wie genannte Autoren¹⁵⁾ durch, beispielsweise durch Zusammenschmelzen der Dithienylamine mit Schwefel und AlCl_3 oder J_2 als Katalysator. Nachdem diese, offenbar wegen der Instabilität der Dithienylamine, scheiterten, gelang es uns, beim Kochen der letzteren mit Schwefel und Jod in Trichlorbenzol als Lösungsmittel, zu tief dunkel gefärbten, gut kristallisierenden, im Gegensatz zu den autoxydablen Ausgangsprodukten äußerst beständigen Verbindungen zu kommen, deren Elementaranalyse auf die entsprechenden Dithienothiazine stimmte.

In späteren Versuchen stellte es sich überraschenderweise heraus, daß dieselben Verbindungen besser und reiner sogar ohne Katalysator, einfach durch kurzzeitiges Erhitzen der Dithienylamine mit Schwefel in Trichlorbenzol entstehen.

Folgende drei Dithienothiazine konnten wir auf diese Weise synthetisieren:

Das 5,2"-Diphenyl-(2,3:3',2')-(5,6:5",4")-dithienothiazin
(in Gleichung (1) S. 19 R = Phenyl) (XVII)
Dunkelrotbraune, dunkelgrün glitzernde Blättchen, des
Schmelzpunktes 256°.

Das 5,2"-Di-(p-tolyl)-(2,3:3',2')-(5,6:5",4")-dithieno-
thiazin (in Gleichung (1) S. 19 R = p-Tolyl) (XVIII)
Dunkelrotbraune Blättchen, Fp. über 330°.

Das 5,2"-Di-(β -naphthyl)-(2,3:3',2')-(5,6:5",4")-dithieno-
thiazin (in Gleichung (1) S. 19 R = β -Naphthyl) (XIX)
Dunkelrotbraune Blättchen, Fp. über 330°.

3. Eigenschaften und chemisches Verhalten der (2,3:3',2')-(5,6:5",4")-Dithienothiazine

Die Verbindungen stellen sehr gut kristallisierte, beständige, tief gefärbte Blättchen dar, die in den ge-
läufigen Lösungsmitteln sehr wenig löslich sind. Gut
lösen sie sich nur in höher siedenden Aromaten in der
Hitze. Sie lösen sich in nichtsauren Lösungsmitteln je
nach der Löslichkeit mit gelbbraun bis dunkelrotbrauner
Farbe. In Säuren (Phenol, Eisessig, conc. Mineralsäuren)
lösen sie sich hingegen mit wunderschön rot- bis blauvio-
letter Farbe. Die Verbindungen lassen sich mit conc.
H₂SO₄ kochen ohne sich zu zersetzen.

Kühlt man die violette Lösung eines Dithienothiazins
in conc. Schwefelsäure ab, und verdünnt mit Wasser, so
scheiden sich blaue Flocken ab, die einen viel höheren
Schmelzpunkt als die Ausgangsverbindungen aufweisen.
Sie lösen sich im Gegensatz zu diesen in Methanol oder
Aceton mit violetter Farbe auf. Ebenso, jedoch weniger
gut, lösen sie sich in Wasser. Offenbar haben wir es hier

mit einem Farbsalz zu tun (vgl. S. 24). Leider läßt sich dieses Farbsalz nicht umkristallisieren, so daß wir auf eine Elementaranalyse verzichten mußten.

Die auf Grund dieser Erfahrung durchgeführten Versuche, ein umkristallisierbares Farbsalz, etwa ein Oxalat oder Perchlorat zu erhalten, blieben erfolglos. Mit 60%iger Perchlorsäure erhält man durch mehrstündiges Kochen ein Farbsalz, jedoch in viel schlechterer Ausbeute als mit Schwefelsäure. Ähnlich verhält es sich mit kristallisierter Oxalsäure. In beiden Fällen waren die Farbsalze nicht umzukristallisieren. Aus dem Perchlorat konnte nach Aufschluß mit Natrium Halogen qualitativ nachgewiesen werden.

Interessant ist, daß die Farbsalze in Wasser nicht hydrolysieren. Allerdings sind sie darin ziemlich schwer löslich.

Bei Zugabe von Lauge zu einer methanolischen Lösung der Salze schlägt die Farbe von tief rotviolett nach gelb um. Beim Ansäuern entsteht wieder die violette Farbe. Der Umschlagpunkt ist sehr scharf, so daß es möglich ist, diese Verbindungen als Indikatoren zu verwenden.

Unsere Dithienothiazine lassen sich überraschenderweise nicht oxydieren. Hingegen tritt beim Behandeln einer Lösung unserer Thiazine in Eisessig mit Zink oder Natriumdithionitlösung sofort Entfärbung ein. Die so erhaltenen gelb gefärbten Lösungen sind jedoch äußerst autoxydabel: Führt man z. B. die Reduktion mit Zink so durch, daß man in die violett gefärbte Lösung des Thiazins in Eisessig Zinkstaub einträgt, etwas erhitzt und umrührt, so entfärbt sich die Lösung sofort. Beim Absetzen des Zinkstaubes tritt jedoch von oben her zusehends Autoxydation unter Rotviolettfärbung ein. Diesen Vorgang kann man beliebig oft wiederholen, bis das Zink verbraucht ist.

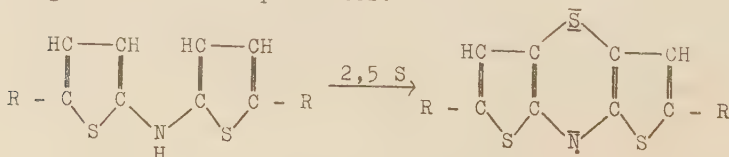
Acetyl- oder Benzoylderivate am N konnten nicht realisiert werden. Der Versuch einer reduzierenden Acetylierung scheiterte ebenfalls. Eine Ursache dafür könnte die Tatsache sein, daß unsere Verbindungen in Medien, in denen eine solche Reaktion durchgeführt werden kann, nur sehr schwer löslich sind.

Interessant wäre der Versuch einer Thiazinsynthese aus dem N-acetylderivat eines Dithienylamins gewesen. Wir erwähnten schon, daß es uns nicht gelang, ein solches herzustellen.

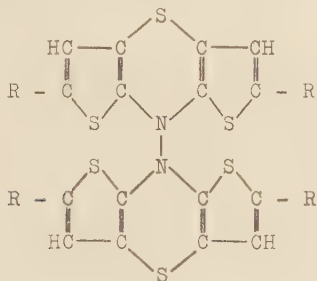
4. Folgerungen zur Konstitution der (2,3:3',2')-(5,6:5'',4'')-Dithienothiazine auf Grund ihrer Eigenschaften

Die tiefe Farbe unserer Dithienothiazine, im Gegensatz zu den bisher bekannten farblosen bis schwach gelb gefärbten Phenthiazinen, und ihr übriges Verhalten, war für uns sehr überraschend, weil die zuerst angenommene, den bislang bekannten Phenthiazinen analoge Konstitution keinerlei Erklärung dafür geben kann.

Legt man den Überlegungen zur möglichen Struktur unserer Dithienothiazine die Tatsache ihrer Nichtoxydierbarkeit zugrunde, und beachtet, daß sie sich hingegen zu schwach gefärbten, wenn auch sehr autoxydablen Verbindungen reduzieren lassen, so muß man zunächst annehmen, daß bei der Reaktion der Dithienylamine mit Schwefel auch Oxydation am Stickstoff eingetreten ist, unter Bildung folgenden Reaktionsproduktes:



Das wäre ein Stickstoffradikal! Das erschien uns zunächst unwahrscheinlich, und wir nahmen deshalb an, das Molekül läge in dimerer Form vor:



Dem widersprach jedoch eine in Campher durchgeführte Molekulargewichtsbestimmung, die zwar wegen der schlechten Löslichkeit des Produktes in Campher etwas ungenau ist, aber eher Werte des halben Molekulargewichts, als solche des doppelten ergab. Dies brachte uns wieder zu unserer Radikaltheorie zurück, zumal sich alle Eigenschaften und Reaktionen der Dithienothiazine damit in Einklang bringen lassen:

a) Farbe und Beständigkeit:

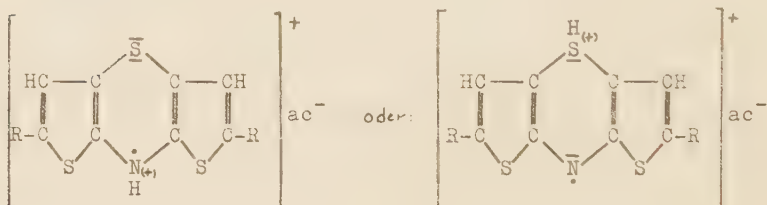
Die intensive Farbe und die Beständigkeit, besonders von N-Radikalen ist an anderen Beispielen oft belegt¹⁶⁾.

b) Verhalten gegenüber Oxydations- und Reduktionsmittel:

Die Reduzierbarkeit unserer Dithienothiazine und gleichzeitig das Versagen einer Oxydation erklären sich ausgezeichnet durch die Radikaltheorie. Ebenso ergibt sich daraus die große Autoxydabilität der bei der Reduktion entstehenden Verbindungen: Die große Resonanzstabilisierung des Moleküls entfällt beim Vorhandensein eines H am N.

c) Die Bildung andersgefärbter Lösungen in sauren Lösungsmitteln:

Es entstehen Farbsalze durch Anlagerung eines Protons am Schwefel oder Stickstoff:



Der Unterschied in der Zusammensetzung der Dithienothiazine, wenn man einmal die herkömmliche Struktur, zum andern die radikalische Konstitution zugrunde legt, ist klein. Deshalb kann die Elementaranalyse in diesem Falle nicht zur Entscheidung der Frage herangezogen werden, welche der beiden Konstitutionen zutreffend ist. Dennoch dürfte es interessant sein, die gefundenen Analysenwerte mit den für beide Strukturen errechneten zu vergleichen:

Ber.: für XVII + H: C: 66,08 H: 3,60 N: 3,85 S: 26,46
 ohne H: 66,26 3,34 3,87 26,53

Gef.: C: 65,71 H: 3,42 N: 3,60 S: 26,42

Ber.: für XVIII+ H: C: 67,48 H: 4,37 N: 3,57 S: 24,57
 ohne H: 67,65 4,13 3,58 24,64

Gef.: C: 67,58 H: 4,25 N: 3,65 S: 24,00

Wenn auch die Analysenergebnisse für das von uns postulierte Radikal ein wenig schlechter liegen, so ist doch bemerkenswert, daß speziell der Wasserstoffwert, für

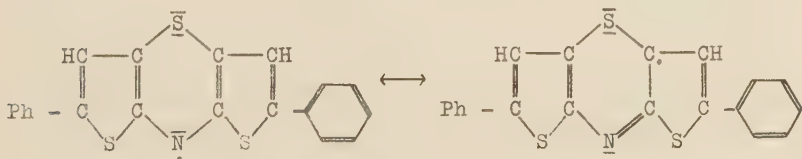
den der Unterschied am größten ist, für die Radikalform genauer stimmt.

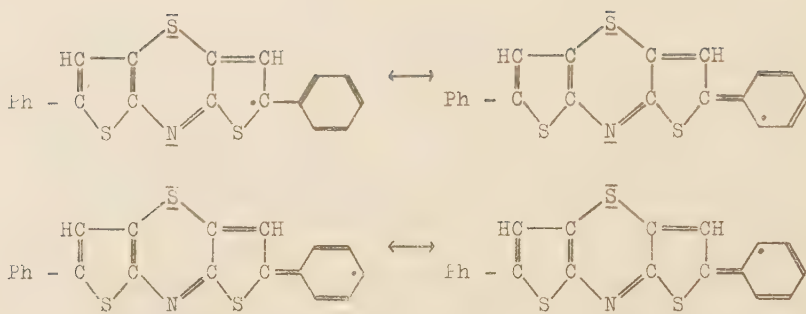
Im ganzen gesehen kann also gesagt werden, daß Eigenschaften, Reaktionen, Molekulargewichtsbestimmung und Analyse eindeutig auf eine radikalische Struktur hinweisen.

Daher tritt jetzt die Frage auf, ob theoretisch ein Radikal postulierter Konstitution beständig sein kann.

Allgemein läßt sich dazu folgendes sagen¹⁶⁾: Die Resonanzstabilisierung der Radikale schwächt die Tendenz derselben zur Bildung kovalenter Bindungen mit Atomen oder Radikalen gleich welcher Art. Das heißt, läge unsere Verbindung dimolekular vor (siehe S. 23), so wäre die Tendenz zur Dissoziation in 2 Radikale umso größer, je stärker das entstehende Radikal durch Elektronenresonanz stabilisiert ist. Denn ganz allgemein zeichnen sich Verbindungen durch umso größere Beständigkeit aus, oder anders ausgedrückt, sie haben ein umso niedrigeres Energieniveau, je größer die Anzahl der mesomeren Grenzstrukturen ist, die zu dem sog. "Resonanzhybrid" beitragen.

In unserem Falle lassen sich aber eine große Anzahl mesomere Grenzstrukturen angeben, schon ohne Berücksichtigung einer Radikalstruktur am Schwefel mit 9 statt 7 Elektronen:





Da unser Molekül symmetrisch ist, lassen sich weitere 5 Grenzstrukturen nach der anderen Seite formulieren, so daß wir es beim 5,2"-Diphenyl-(2,3:3',2')-(5,6:5'',4'')-dithienothiazin mit einem Resonanzhybrid aus 11 mesomeren Grenzstrukturen zu tun haben. Im Falle des 5,2"-Di-(β -naphthyl)-(2,3:3',2')-(5,6:5'',4'')-dithienothiazin setzt sich das Resonanzhybrid sogar aus 15 mesomeren Grenzstrukturen zusammen, wie man sich leicht klarmachen kann.

Die theoretischen Grundlagen für die Stabilität unserer Verbindungen als Radikale wären somit gegeben.

5. EPR-Messungen, physikalische Bestätigungen für die radikalische Struktur der (2,3:3',2')-(5,6:5'',4'')-Dithienothiazine²³⁾

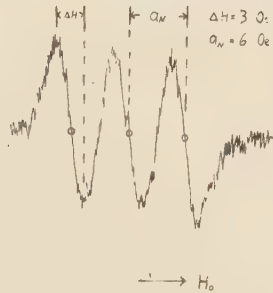
Eine Bestätigung für die radikalische Struktur unserer Verbindungen lieferten die Ergebnisse von EPR-Untersuchungen, die Herr Prof. Dr. E. Müller vom Institut für Organische Chemie der Universität Tübingen freundlicherweise für uns ausführte.

Es wurden folgende beiden Spektren aufgenommen:



Spektrum I
(kristalline Substanz)

Mod.: 32 Ampl.: 250-2
Vschb.: 1-5-5-W
Att.: 4,6



Spektrum II
(in Benzol gelöste Substanz)
 $c < 10^{-6}$ molar

Mod.: 200, 100 kHz
Ampl.: 1000-3 Vschb.: 1-5-5-W
Att.: 3,0

Die Messung an der ungelösten polykristallinen Substanz (Spektrum I) ergab ein Signal, das aus 2 Komponenten besteht. Dies ist ein Hinweis auf eine starke Anisotropie des g -Faktors der Substanz, die bei diesem relativ großen Molekül auch zu erwarten war. Die Breite der Hauptkomponente beträgt etwa 7,5 Oe.

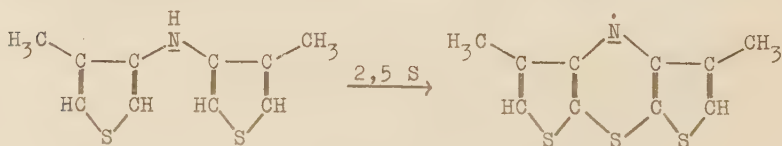
Die in sauerstofffreiem Benzol gelöste Substanz zeigt drei Komponenten in Abständen von 6 Oe, die auf eine starke Wechselwirkung des Radikalelektrons mit dem Stickstoffkern schließen läßt (Spektrum II). Die wesentliche mesomere Struktur des Radikals ist demnach die von

uns formulierte N-Radikalform. Ein Nachweis der Beteiligung anderer mesomerer Strukturen gelang nicht, ist aber auf Grund der Linienbreite von 3 Oe nicht auszuschließen.

6. Versuche zur Darstellung von (5,6:3',2')-(2,3:5'',4'')-Dithienothiazinen

Mit der Darstellung der interessanten (2,3:3',2')-(5,6:5'',4'')-Dithienothiazine stellten wir uns die Frage, ob sich nicht auch aus 3,3'-Dithienylaminen die (5,6:3',2')-(2,3:5'',4'')-Dithienothiazine aufbauen ließen, welche Eigenschaften die letzteren hätten und wie sie sich chemisch verhalten würden. In unserem Institut war das 4,4'-Dimethyl-3,3'-dithienylamin zugänglich, mit dem wir mehrere Versuche machten, ein Dithienothiazin zu erhalten. Da genanntes Dithienylamin viel beständiger ist als die von uns dargestellten 2,2'-Dithienylamine, war es zunächst verwunderlich, daß wir in keinem Falle brauchbare Produkte isolieren konnten, zumal bei der Reaktion, die wir im großen und ganzen analog durchführten wie bei der Darstellung der (2,3:3',2')-(5,6:5'',4'')-Dithienothiazine, ebenfalls deutliche Entwicklung von H₂S nachzuweisen war.

Auch in diesem Falle ist wahrscheinlich, daß unter den vorliegenden Reaktionsbedingungen eine Oxydation am Stickstoff eintritt:

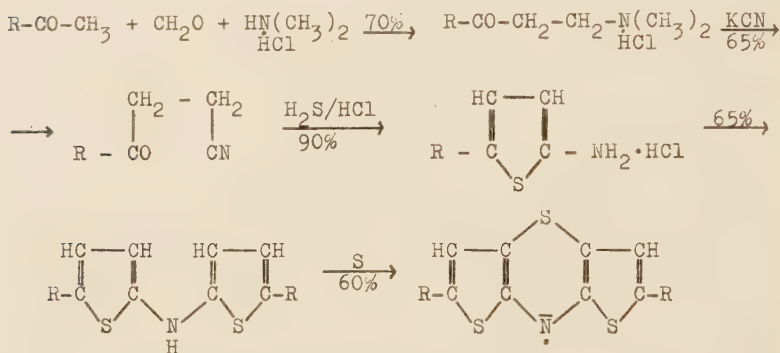


Hier ist aber schon aus theoretischen Erwägungen heraus nicht verwunderlich, daß ein solches Radikal sehr unbeständig ist, weil keine Resonanzstabilisierung vorhanden

ist (es können höchstens 3 mesomere Grenzstrukturen formuliert werden). Und so kann man daraus das Versagen der Reaktion ableiten: Das intermediär entstehende instabile Radikal zersetzt sich unter den extremen Bedingungen der Reaktion. Ähnlich müßte es theoretisch bei allen 3,3'-Dithienylaminen sein.

IV. A u s b l i c k

Betrachtet man die vorliegende Arbeit im Zusammenhang, so enthält sie unter anderem die Synthese der (2,3:3',2')-(5,6:5'',4'')-Dithienothiazine. Folgende Formelreihe möge abschließend einen Überblick über den Synthesegang mit Angabe der durchschnittlichen Ausbeuten übermitteln:



Die Synthese wurde durchgeführt für R = Phenyl, R = p-Tolyl, R = β -Naphthyl. Die durchschnittliche Gesamtausbeute errechnet sich zu ca. 16 %.

Leider stellt die Tatsache, daß nur eine beschränkte Zahl von Mannichbasen (vgl. S. 10 f.) der zweiten Reaktionsstufe zugänglich ist, ein Hemmschuh für die Verallgemeinerung der Synthese dar. Immerhin könnten aber eine Reihe anderer Synthesen von γ -Ketonitrilen die Möglichkeit zur Durchführung des letzten Teiles der Synthese erschließen. Es ist klar, daß dabei allerdings nur solche γ -Ketonitrile in Frage kommen, die in α -Stellung zur Nitrilgruppe unsubstituiert sind. Sonst entstehen in β -Stellung substituierte Amino thiophene, die im allge-

meinen aus sterischen Gründen kein Dithienylamin geben sollten. Würde es dennoch gelingen, ein solches darzustellen, dann kann jedoch verständlicherweise nicht zu einem Dithienothiazin ringgeschlossen werden.

Daraus ergeben sich weitere Schwierigkeiten zur Verallgemeinerung dieser Synthese.

Experimenteller Teil

I. Darstellung der Ketonmannich- basen und deren Bromierung

1. Morpholinhydrochlorid³⁾ bzw. -hydrobromid

Eine Mischung von technischer Morpholinbase und Äther (1:2) wird in einem Rundkolben mit Eis/Kochsalz gekühlt und gasförmiger, mit conc. H_2SO_4 getrockneter Chlorwasserstoff (Bromwasserstoff) eingeleitet. Da das Einleitungsrohr sehr leicht verstopft, ist es geeigneter, den Gasraum mit HCl (HBr) zu füllen und die Flüssigkeit dauernd in Bewegung zu halten. Das ausgefallene Morpholinhydrochlorid bzw. -hydrobromid wird abgesaugt, mit Äther gewaschen und im Exsikkator getrocknet. Das schneeweiße Salz ist sehr hygroskopisch.

Hydrochlorid: Fp.: 174-77° (Lit.³⁾: 174-77°)

Hydrobromid : Fp.: 209°

2. β -Morpholinopropiophenonhydrochlorid¹⁸⁾ bzw. -hydro- bromid⁵⁾

62 g (0,5 Mol) Morpholinhydrochlorid (bzw. 84 g (0,5 Mol) Morpholinhydrobromid), 20 g (0,75 Mol) Paraformaldehyd und 90 g (0,75 Mol) Acetophenon werden in einem 500 ml Kolben mit 150 ml 95%igem Äthanol versetzt, dem einige Tropfen conc. HCl (HBr) beigelegt sind. Man rückfließt ungefähr 2 Stunden. In dieser Zeit ist die Flüssigkeit homogen geworden. Wenn nötig, filtriert man rasch durch einen Büchnertrichter und versetzt mit der

gleichen Menge Aceton. Aus der erkaltenden Lösung kristallisieren schneeweiße Kristalle des Hydrochlorids bzw. Hydrobromids der Mannichbase aus. Die abgesaugten Kristalle werden 2-3 Mal mit Aceton, dann mit Äther gewaschen. Man erhält so 106 g β -Morpholinopropiophenonhydrochlorid (83% d. Th.), bzw. 114 g β -Morpholinopropiophenonhydrobromid (76% d. Th.). Die Verbindungen können aus Methanol umkristallisiert werden.

Hydrochlorid: Fp.: 175° (Lit.¹⁸): 177°)

Hydrobromid : Fp.: 190° (Lit.⁵): 189,5-190,5°)

3. β -Dimethylaminopropiophenonhydrochlorid⁵⁾

60 g (0,5 Mol) Acetophenon, 54,4 g (0,33 Mol) Dimethylaminhydrochlorid und 20 g (0,33 Mol) Paraformaldehyd werden behandelt wie in Vorschrift 2 beschrieben. Man erhält 77 g des Hydrochlorids, das sind 72% d. Theorie. Die Kristalle schmelzen, umkristallisiert aus Methanol, bei 155°. (Lit.¹⁹): 155-56°)

4. β -Dimethylaminopropiophenon

Eine konzentrierte wäßrige Lösung des Salzes (Vorschrift 3) wird mit conc. NaOH versetzt. Das sich abtrennende Öl wird von der wäßrigen Phase im Scheidetrichter abgetrennt, die wäßrige Schicht ausgeäthert und die ätherische Lösung mit dem Öl vereinigt. Nach dem Trocknen dieser Lösung mit Natriumsulfat, und Abziehen des Äthers, wird das Öl im Wasserstrahlvakuum destilliert. Farbloses Öl vom Kp. 111-12°/14 mm, das beim Stehen rasch gelb wird. Ausbeute ca. 90% d. Th..

5. β -Morpholino- α -bromopropiophenonhydrobromid

a) aus β -Morpholinopropiophenonhydrobromid⁵⁾

113 g (0,377 Mol) β -Morpholinopropiophenonhydrobromid (Vorschrift 2) werden in 1 Liter heißem Eisessig gelöst und 60 g (0,377 Mol) Brom innerhalb einer halben Stunde tropfenweise unter Rühren bei 100° zugefügt, wobei eine heftige HBr-Entwicklung einsetzt. Die Mischung wird weitere 2 Stunden auf 100° erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur, wird der entstehende Niederschlag durch Zugabe von Äther vervollständigt. Man saugt ab und wäscht mit 5 Mal 100 ml Äther. Es resultieren schneeweiße Kristalle, die aus abs. Äthanol umkristallisierbar sind. Ausbeute 92 g (64% d. Th.) Fp.: 175-76° (Lit.⁵⁾: 175-76°)

b) aus der freien Base

110 g (0,5 Mol) β -Morpholinopropiophenon werden mit 80 g (0,5 Mol) Brom in 800 ml Eisessig einige Tage in der Kälte stehen lassen. Die auskristallisierenden schneeweissen Kristalle haben nach dem Umkristallisieren aus Äthanol einen Fp. von 175-76°. Ausbeute 112 g (59% d. Th.)

6. β -Naphthyl-(β -dimethylaminoäthyl)-ketonhydrochlorid²⁰⁾

Aus 17 g (0,1 Mol) Methyl- β -naphthylketon, 8,2 g (0,1 Mol) Dimethylaminhydrochlorid, 4,5 g (0,15 Mol) Paraformaldehyd und 30 ml abs. Äthanol wurden - analog Vorschrift 2 - 18 g des Ketonsalzes erhalten. Schneeweiße Prismen vom Fp. 153-54°, umkristallisierbar aus Äthanol/Äthylacetat (1:1). Ausbeute: 69% d. Th.. Fp.²⁰⁾: 153-54°.

7. β -Dimethylamino-p-methylpropiophenonhydrochlorid⁵⁾

67 g (0,5 Mol) p-Methylacetophenon, 54,7 g (0,66 Mol) Dimethylaminhydrochlorid, 20 g (0,66 Mol) Paraformaldehyd und 80 ml Äthanol, das 1 ml conc. HCl enthält, werden analog Vorschrift 2 behandelt. Es resultieren 72 g farb-
loser Prismen vom Fp. 165° (Lit.²¹⁾: 168°)

Ausbeute: 63 % d. Th.

8. 2-Dimethylaminomethylcyclohexanon-(1)-hydrochlorid²²⁾

49 g (0,5 Mol) Cyclohexanon, 9 g (0,1 Mol) 33%ige Formalinlösung und 9 g (0,1 Mol) Dimethylammoniumchlorid erwärmt man, bis nach etwa 5 Minuten die Reaktion eintritt. Ohne weitere Wärmezufuhr geht sodann der stark exotherme Prozess unter lebhaftem Sieden zu Ende. Nach dem Abkühlen werden der homogen gewordenen Flüssigkeit 50 ml Wasser zugesetzt, das überschüssige Cyclohexanon im Scheidetrichter abgetrennt und die wäßrige Schicht zweimal ausgeäthert. Im Wasserstrahlvakuum wird das Wasser abgezogen. Es hinterbleiben gelbbraun gefärbte Kristalle, die sehr hygroskopisch sind, den Fp. 148° besitzen und sofort zur Base weiterverarbeitet werden.

Ausbeute 16 g (85% d. Th.) Fp.²²⁾: 152°.

9. 2-Dimethylaminomethylcyclohexanon-(1)²²⁾

Das Hydrochlorid (Vorschrift 8) wird in wenig Wasser gelöst, die Lösung mit Benzol versetzt und unter kräftigem Schütteln conc. NaOH zugegeben. Die benzolische Schicht wird abgetrennt, die wäßrige Phase noch einmal mit Benzol ausgeschüttelt und die vereinten benzolischen Lösungen mit Natriumsulfat getrocknet. Hat man das Benzol abgezogen, so destilliert die Base als wasserklare Flüssigkeit bei 93-94°/12 mm. Sie ist nicht lange haltbar.

Ausbeute: ca. 90%. Kp.²²⁾: 100°/13 mm.

II. Versuche zur Darstellung von Thiophencarbonsäureestern aus Ketonmannichbasen

10. β -Carbomethoxymethylmercaptopropiophenon (I)

17,7 g (0,1 Mol) β -Dimethylaminopropiophenon (Vorschrift 4) und 10,6 g (0,1 Mol) Thioglykoläuremethylester werden in einem 100 ml Kolben 6 Std. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Inzwischen entweicht das entstehende Dimethylamin. Das zurückbleibende orangefarbene Öl wird mit Benzol vermischt, die benzolische Lösung einmal mit 1 n HCl durchgeschüttelt und zweimal mit Wasser gewaschen. Die benzolische Lösung wird mit Natriumsulfat getrocknet, das Benzol abdestilliert und das Produkt im Hochvakuum fraktioniert. Die Hauptfraktion geht bei 132-34°/0,05 mm über. Ausbeute 15 g (63% d. Th.)

Analyse: 4,150 mg Substanz 9,237 mg CO₂ 2,223 mg H₂O

C₁₂H₁₄O₃S Ber.: C: 60,47 H: 5,92

238,30 Gef.: 60,74 5,99

11. Sulfon des β -Carbomethoxymethylmercaptopropiophenon (II)

Eine Lösung von I, 4,8 g (0,02 Mol) in 50 ml Eisessig, werden mit 7 g 30%igem H₂O₂ (ca. 0,06 Mol) versetzt und 2 Stunden gerückflüßt. Bei Zugabe von Wasser erhält man weiße Nadelchen, die nach mehrstündigem Stehen in Eiswasser abgesaugt werden. Sie lassen sich aus Äthylenchlorid, das erste Mal unter Verwendung von Tierkohle, umkristallisieren. Fp.: 149°, Ausbeute 2,5 g (49 % d. Th.)

Bei nur kurzer Erwärmung (10 min.) erhält man unter den gleichen Bedingungen den Methylester vom Fp. 68°.

Analyse: 4,764 mg Substanz 8,965 mg CO₂ 2,113 mg H₂O

C₁₁H₁₂O₅S Ber.: C: 51,55 H: 4,73

256,27 Gef.: 51,36 4,96

12. (Carbomethoxymethylmercapto)-methylen -acetophenon (III)

In einem 500 ml Scheidetrichter werden 19 g (0,05 Mol) β-Morpholino-α-bromopropiophenonhydrobromid (Vorschrift 5) mit 200 ml conc. wäßriger Natriumacetatlösung in Gegenwart von 100 ml Toluol geschüttelt. Hat sich alles Salz gelöst, so trennt man die gelb gefärbte Toluolschicht, die die Base des Salzes enthält, von der wäßrigen Phase ab und versetzt erstere mit 5,3 g (0,05 Mol) Thioglykolsäuremethylester. Die Lösung erwärmt sich und es fallen spontan weiße Kristalle aus. Unter Rühren wird jetzt noch 1/2 Stunde gerückflußt und dann vom ausgefallenen Morpholinhydrobromid abgesaugt. Die Toluollösung wird jetzt destilliert. Nach dem Abdestillieren des Toluols, wird im Hochvakuum fraktioniert. Bei 0,4 mm geht bei 190-92° ein gelbes Öl über, das, ein zweites Mal destilliert, bei 163-64°/0,15 mm siedet. Ausbeute (nach einmaliger Destillation): 6,5 g (55% d. Th.)

Analyse: 7,061 mg Substanz 15,404 mg CO₂ 3,482 mg H₂O

8,827 mg Substanz 19,209 mg CO₂ 4,231 mg H₂O

C₁₂H₁₂O₃S Ber.: C: 61,00 H: 4,73

236,29 Gef.: 59,54 5,51

59,39 5,36

13. 3-Phenylthiophencarbonsäure-2-methylester⁷⁾ (IV)

12 g (0,05 Mol) voranstehendes Rohprodukt (III) werden mit 50 ml 2 n methanolischer Natriummethylatlösung versetzt, wobei sich die Mischung leicht erwärmt und eine tiefrote Farbe auftritt. Man erhitzt noch eine Viertelstunde zum Sieden, läßt abkühlen und saugt die glitzernden Kristalle ab. Beim Verdünnen des Filtrates mit 100 ml Wasser, fällt noch eine zweite Fraktion der Verbindung aus.

Wir erhielten so insgesamt 2,5 g glitzernde Prismen, die, aus 80%igem Methanol umkristallisiert, einen Schmelzpunkt von 119° aufwiesen. Ausbeute: 23% d. Th. Fp.⁷⁾: 119°.

14. 3-Phenylthiophencarbonsäure-(2)⁷⁾

1,6 g (0,0075 Mol) 3-Phenylthiophencarbonsäure-2-methylester (IV) werden mit 5 ml 4 n wäßriger Kalilauge 1/2 Std. gerückflußt. Die erkaltete klare Lösung wird vorsichtig mit verd. HCl angesäuert, wobei die entstehende Säure dick ausfällt. Man saugt ab und erhält 1,4 g (93% d. Th.) rohe Säure. Man kann sie aus verd. Methanol umkristallisieren und erhält farblose Blättchen vom Schmelzpunkt 205-6°. (Lit.:⁷⁾ 205-6°)

III. Darstellung von γ -Keton- nitrilen

15. β -Cyanopropiophenon²⁾

213 g (1 Mol) β -Dimethylaminopropiophenonhydrochlorid (Vorschrift 3) und 130 g (2 Mol) KCN werden in einem 3 l Kolben rasch mit 2,6 l kochenden Wassers übergossen. Das ganze, bestehend aus einer öligen und einer wäßrigen Schicht, wird 30 Minuten auf einem Babotrichter gerückflußt. Ein Teil des Dimethylamins destilliert dabei ab und kann in verd. HCl aufgefangen werden. Das Öl verfärbt sich braun. Beim Abkühlen kristallisiert es, und Kristalle bilden sich aus der wäßrigen Schicht. Das Nitril bildet, nach dem Umkristallisieren aus Benzol/Petroläther, fast farblose Blättchen des Fp. 76°. (Lit.²⁾: 76°) Ausbeute: 108 g (68% d. Th.)

16. β -Cyano-p-methylpropiophenon²⁾

22,7 g (0,1 Mol) β -Dimethylamino-p-methylpropiophenonhydrochlorid (Vorschrift 7), 13 g (0,2 Mol) KCN und 250 ml kochendes Wasser werden 20 Minuten gerückflußt. Beim Abkühlen erhält man 10,5 g (61% d. Th.) kristallisiertes Nitril, das, umkristallisiert aus Äthanol, bei 76° schmilzt und farblose Blättchen darstellt. Fp.²⁾: 76°.

17. β -Naphthyl-(β -cyanoäthyl)-keton²⁾

53 g (0,2 Mol) β -Naphthyl-(β -dimethylaminoäthyl)-ketonhydrochlorid (Vorschrift 6), 52 g (0,4 Mol) KCN und 1 l kochendes Wasser, das rasch zugegeben wird, werden 30 Minuten gerückflußt. Das Nitril kristallisiert beim Abkühlen

aus und bildet gelbe Nadeln. Umkristallisiert aus Äthanol, schmelzen sie bei 114° . (Lit²⁾: 114°)
Ausbeute: 16 g (38% d. Th.)

18. 2-Cyanomethylcyclohexanon-(1)

a) 2-Trimethylammoniummethylcyclohexanon-1-sulfat

31,2 g (0,2 Mol) 2-Dimethylaminomethylcyclohexanon-(1) (Vorschrift 9) werden in 200 ml absolutem peroxydfreiem Tetrahydrofuran gelöst und mit 3 ml Eisessig versetzt. Innerhalb einer halben Stunde wird unter guter Rührung zu dieser auf $10 - 15^{\circ}$ gekühlten Lösung, eine Mischung von 126 g (1 Mol) Dimethylsulfat und 3 ml Eisessig in 100 ml absolutem Tetrahydrofuran zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 3 Stunden bei Raumtemperatur im Dunkeln stehen lassen, wobei sich unter Umständen das Sulfat kristallisiert ausscheidet. Wenn nicht, kühlt man unter Reiben in einer Kühlsole und saugt das ausfallende Salz nach 10 Min. ab. Die Kristalle werden zweimal mit absolutem Äther digeriert und eventuell aus absolutem Äthanol umkristallisiert. Ausbeute: 38 g (87% d. Th.)

b) 2-Cyanomethylcyclohexanon-(1)

38 g des quartären Ammoniumsalzes (a) werden mit 500 ml n-Amylalkohol vermischt, die gepufferte Lösung von 21 g Eisessig und 29 g Natriumacetat in 1 l Wasser und die Lösung von 27 g Natriumcyanid in 100 ml Wasser zugegeben. Die beiden Schichten werden unter kräftigem Rühren durcheinandergewirbelt und dabei auf 75° erhitzt. Nach einer halben Stunde wird der Alkohol von der wäßrigen Phase abgetrennt, mit Wasser gewaschen und einer Wasserdampfdestillation unterzogen. Dabei geht der Amyl-

alkohol in die Vorlage und zurück bleibt ein braunes Öl, das in einer Kältemischung erstarrt und aus Methylcyclohexan umkristallisiert werden kann. Dazu löst man in siedendem Methylcyclohexan, dekantiert von ungelöstem Öl ab, kühlt auf -30° und saugt sofort ab.

So erhält man 7 g (29% d. Th.) farbloser Blättchen des Schmelzpunktes 26° . (Lit.⁹⁾: Kp.₁₂: $143-45^{\circ}$)

Analyse: 2,677 mg Substanz 0,253 ml N₂ ($25^{\circ}/732$ mm Hg)

C₈H₁₁ON Ber.: N: 10,20

137,19 Gef.: 10,43

19. Lävulinsäurenitril¹⁰⁾

Zu einer Mischung von 100 g Dimethylformamid und 29 g Triäthylamin läßt man ein Gemisch von 140 g Methylvinylketon und 27 g wasserfreier Blausäure¹⁷⁾ bei $80-90^{\circ}$ unter Rühren zufließen. Man rührt anschließend noch 40 Minuten und destilliert über eine Kolonne. Bei $98-99^{\circ}$ geht bei 9 mm das Nitril als schwach gelb gefärbte Flüssigkeit über.

Ausbeute: 60 g (62% d. Th.) Kp.¹¹⁾: $90^{\circ}/1$ mm.

IV. 2 - Amino thiophene und Derivate

20. 2-Amino-5-phenylthiophenhydrochlorid (V)

16 g (0,1 Mol) β -Cyanopropiophenon (Vorschrift 15) werden in 150 ml abs. Methanol unter Erwärmung gelöst. Dann wird die Lösung in einem Eisbad von 0° mit trockenem H_2S gesättigt. Dabei ist es möglich, daß die Ausgangsverbindung wieder teilweise auskristallisiert. Nach etwa 30 Minuten wird dann H_2S und HCl gleichzeitig eingeleitet, wobei allmählich das β -Cyanopropiophenon wieder in Lösung geht. Das HCl wird zuerst durch conc. H_2SO_4 vortrocknet und dann, gemeinsam mit dem H_2S , durch ein 60 cm langes $CaCl_2$ -Rohr geleitet. Wird ein kräftiger HCl -Strom (4-5 Blasen/sec) und ein H_2S -Strom von 2-3 Blasen/sec eingeleitet, so beginnen nach etwa 2 Stunden glitzernde Blättchen des Aminothiophenhydrochlorids auszufallen. Man leitet noch 1-2 Stunden ein und bewahrt das Einleitungsgefäß dann über Nacht im Eisschrank bei 0° auf. Nach dieser Zeit ist die Bildung des Aminothiophenhydrochlorids vollständig. Man saugt ab und wäscht einige Male gut mit einer Mischung von Äther und Methanol (10:1). Es resultieren schneeweiße, glitzernde Blättchen, die, falls sie nicht gut gewaschen sind, sich rasch blau verfärben. Sonst halten sie sich wochenlang schneeweiß im Exsikkator. Ausbeute 20 g (95% d. Th.). Das Produkt läßt sich aus Methanol/conc. HCl (1:1) umkristallisieren.

21. 2-Amino-5-phenylthiophen (VI)

4 g Hydrochlorid (Vorschrift 20) werden mit 10 ml 1 n Natronlauge auf 70 - 80° erhitzt. Die freie Base scheidet sich als gelbes Öl ab, das beim Abkühlen erstarrt.

Man kann die freie Base aus Methanol/Wasser (1:1) umkristallisieren. Sie verfärbt sich sehr leicht blau.

Fp.: 92° (Z). Rohausbeute 3 g (90% d. Th.)

22. 2-Acetylamino-5-phenylthiophen (VII)

1 g Hydrochlorid (Vorschrift 20) werden mit 5 ml Acetanhydrid und 0,5 g Natriumacetat kurz aufgeköcht. Das Aminothiophenhydrochlorid löst sich und in gleichem Maße fällt NaCl aus, das man rasch absaugt. Aus dem Filtrat fällt das Acetylderivat sofort aus. Es wird abgesaugt und mit Athanol/Wasser (2:1) gewaschen. Aus diesem Gemisch wird das Produkt auch umkristallisiert. Es bildet farblose Prismen vom Fp. 184°. Ausbeute: 0,9 g (90% d. Th.)

Analyse: 4,300 mg Substanz 10,479 mg CO₂ 3,482 mg H₂O

C ₁₂ H ₁₁ ONS	Ber.:	C: 66,32	H: 5,10
217,29	Gef.:	66,50	5,34

23. 2-Amino-5-(p-tolyl)-thiophenhydrochlorid (VIII)

17,3 g (0,1 Mol) β -Cyano-p-methylpropiophenon (Vorschrift 16) in 150 ml abs. Methanol werden behandelt wie in Vorschrift 20 beschrieben. Am nächsten Morgen saugt man ab, wäscht mit Äther/Methanol (10:1) gut aus und trocknet im Exsikkator. Schneeweiße Blättchen, die sich aus Methanol/conc.HCl (1:1) umkristallisieren lassen. Ausbeute 20 g (89% d. Th.)

24. 2-Amino-5-(p-tolyl)-thiophen (IX)

4 g Hydrochlorid (Vorschrift 23) erhitzt man mit 10 ml 1 n Natronlauge auf 70-80°. Die weißen Kristalle

sintern zusammen. Beim Abkühlen resultieren gelb gefärbte Kristalle der freien Base. Sie werden abgesaugt, einige Male mit Wasser gewaschen und aus Methanol/Wasser umkristallisiert. Gelbe Prismen, Fp. 102-3° (Z).
Ausbeute: 2,5 g (73% d. Th.)

25. 2-Acetyl-amino-5-(p-tolyl)-thiophen (X)

3 g Hydrochlorid (Vorschrift 23) werden mit 15 ml Acetanhydrid und 1,5 g Natriumacetat 5 Minuten gerückfließt. Inzwischen hat sich das Hydrochlorid gelöst und NaCl ist ausgefallen, von dem rasch abgesaugt wird. Im Filtrat kristallisieren sofort farblose Kristalle der Acetylverbindung aus, die nach dreimaligem Umkristallisieren aus Methanol bei 157° schmolzen. Ausbeute 2,6 g, das sind 85% d. Th..

Analyse: 4,627 mg Substanz 11,404 mg CO₂ 2,386 mg H₂O

C ₁₃ H ₁₃ ONS	Ber.:	C: 67,50	H: 5,66
231,31	Gef.:	67,26	5,77

26. 2-Amino-5-(β-naphthyl)-thiophenhydrochlorid (XI)

10 g (0,05 Mol) β-Naphthyl-(β-cyanoäthyl)-keton (Vorschrift 17) wurden in 100 ml abs. Methanol gelöst und in einem 150 ml Kolben, unter Kühlung auf 0°, H₂S und HCl, wie in Vorschrift 20 beschrieben, eingeleitet. Am folgenden Morgen saugt man die ausgefallenen, gelb glitzernden Kristalle ab, wäscht sie gut mit Äther/Methanol (10:1) aus und kristallisiert evtl. aus Methanol/conc. HCl (1:1) um. Ausbeute 11,5 g (88% d. Th.)

27. 2-Amino-5-(β -napatnyl)-thiophen (XII)

4 g Hydrochlorid (Vorschrift 26) werden mit 10 ml 1 n Natronlauge 2 Minuten zum Sieden erhitzt. Die Kristalle verfärben sich braun. Nach dem Abkühlen wird abgesaugt, einige Male mit Wasser gewaschen und aus Äthanol/Wasser (2:1) umkristallisiert. Gelbbraune Kristalle vom Schmelzpunkt 130°(Z). Ausbeute 2,3 g (67% d. Th.)

28. 2-Acetyl-amino-5-(β -naphthyl)-thiophen (XIII)

3 g Hydrochlorid (Vorschrift 26), 15 ml Acetanhydrid und 1,5 g Natriumacetat werden zusammen 5 Minuten gerückflußt. Das ausgefallene NaCl wird rasch abgesaugt. Aus dem farblosen Filtrat kristallisiert die Acetylverbindung in Form farbloser Prismen, die, abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert, einen Schmelzpunkt von 210° aufweisen. Ausbeute 2,5 g (82% d. Th.)

Analyse: 5,035 mg Substanz 13,213 mg CO₂ 2,298 mg H₂O

C ₁₆ H ₁₃ ONS	Ber.:	C: 71,88	H: 4,90
267,34	Gef.:	71,62	5,10

29. Diazotierung und Kupplung der 2-Aminothiophenhydrochloride

Man löst 1 g 2-Aminothiophenhydrochlorid in 20 ml conc. HCl und tropft in der Kälte 2-3 ml einer 2 n Natriumnitritlösung unter Rühren zu. Die Lösung verfärbt sich sofort schmutziggriin. Man läßt 20 Minuten unter weiterem Rühren einwirken, filtriert vom Ungelösten ab und zerstört das überschüssige Nitrit mit etwas Amidosulfonsäure.

Die so erhaltene dunkelgrün gefärbte Diazoniumsalzlösung gibt man zu 2 ml einer alkalischen Lösung von β -Naphthol. Es fällt sofort ein rotbrauner, in Wasser vollkommen unlöslicher Farbstoff aus. Er löst sich in Aceton oder Dioxan mit prächtig rotbrauner Farbe auf. Stellt man den gleichen Versuch mit sodaalkalischer Lösung von H-Säure an, so erhält man einen blauvioletten Farbstoff, der ebenfalls in Wasser wenig löslich ist.

V. 2, 2'-Dithienylamine aus
2-Aminothiophenen

30. 5,5'-Diphenyl-2,2'-dithienylamin (XIV)

9 g (0,05 Mol) 2-Amino-5-phenylthiophen (Vorschrift 21) werden mit 150 ml Eisessig erhitzt, wobei es sich unter Dunkelfärbung auflöst. Nach kurzem Sieden wird die Lösung heller, wonach sofort unterbrochen, rasch abgekühlt und die ausgefallenen hellgelben Kristalle abgesaugt werden. Bei längerem Erhitzen, oder wenn man die Kristalle längere Zeit in der Mutterlauge stehen läßt, tritt rasch Dunkelfärbung ein. Die Kristalle können aus Eisessig, oder besser aus Dimethylformamid/Methanol umkristallisiert werden. Zu diesem Zwecke löst man das Rohprodukt unter Erhitzen auf 50° in Dimethylformamid (20 ml pro 1 g Substanz), filtriert und fügt zum Filtrat die doppelte Menge Methanol. Die Verbindung fällt aus und wird rasch abgesaugt. Nur wenn man unter peinlichem Ausschluß von Sauerstoff arbeitet, gelingt es, die Verbindung als schön gelbe Prismen zu erhalten, die bei 202-3° schmelzen. In trockenem Zustand verfärben sich die Kristalle auch an der Luft nicht mehr.

Ausbeute 5 g (60% d. Th.)

Analyse: 3,883 mg Substanz 10,237 mg CO₂ 1,661 mg H₂O
6,172 mg Substanz 0,2137 ml N₂ (24°/730 mm Hg)

C ₂₀ H ₁₅ NS ₂	Ber.:	C: 72,03	H: 4,54	N: 4,20
333,46	Gef.:	71,95	4,78	3,82

31. 5,5'-Di-(p-tolyl)-2,2'-dithienylamin (XV)

9,5 g (0,05 Mol) 2-Amino-5-(p-tolyl)-thiophen (Vorschrift 24) werden mit 200 ml Eisessig erhitzt, wobei sich das Aminothiophen auflöst. Ist die dunkle Lösung zum Sieden gekommen, so färbt sie sich plötzlich hell. Man unterbricht sofort, kühlt ab und saugt die ausgefallenen hellgelben Kristalle ab. Auch hier tritt sehr leicht Autoxydation unter Dunkelfärbung ein, solange die Kristalle mit Mutterlauge in Berührung sind. In trockenem Zustand sind sie beständig. Zum Umkristallisieren verfährt man wie in Vorschrift 30 beschrieben. Man erhält so ein analysenreines Produkt, das ruhig etwas dunkel gefärbt sein kann. Die in reinem Zustand hellgelben Prismen schmelzen bei 210 - 12°, beginnen aber schon bei 195° sich zu zersetzen. Ausbeute an Rohprodukt 6 g (67% d. Th.)

Analyse: 7,102 mg Substanz 0,2323 ml N₂ (24°/736 mm Hg)

C ₂₂ H ₁₉ NS ₂	Ber.:	N: 3,87
361,51	Gef.:	3,64

32. 5,5'-Di-(β -naphthyl)-2,2'-dithienylamin (XVI)

11,25 g (0,05 Mol) 2-Amino-5-(β -naphthyl)-thiophen (Vorschrift 27) werden mit 200 ml Eisessig erhitzt. Es tritt Auflösung ein, während sich die Lösung dunkel färbt. Nach kurzem Sieden erhellt sie sich plötzlich. Man unterbricht sofort und arbeitet auf, wie in Vorschrift 30 beschrieben. Man erhält dunkle Kristalle, die man wie folgt umkristallisiert:

Man löst 2 g Rohprodukt in 20 ml Dimethylformamid unter Erwärmung auf 60-70°, filtriert und verdünnt das Filtrat mit 80 ml Butylacetat. Dabei fallen aus der Lösung glitzernde Kristalle aus. Bei dreimaliger Wiederholung dieser Prozedur sind die Kristalle analysenrein.

Wegen der außerordentlichen Autoxydabilität der Verbindung, gelang es uns nicht, sie reingelb zu erhalten.

Prismen vom Fp. 213-15°. Rohausbeute 7 g (65% d. Th.)

Analyse: 8,880 mg Substanz 0,2352 ml N₂ (25°/745 mm Hg)

C₂₈H₁₉NS₂

Ber.: N: 3,24

433,57

Gef.: 3,18

VI. (2,3:3',2') - (5,6:5'',4'') - Dithienothiazine und deren Salze

33. 5,2"-Diphenyl-(2,3:3',2')-(5,6:5'',4'')-dithienothiazin

7 g (0,02 Mol) 5,5'-Diphenyl-2,2'-dithienylamin (Vorschrift 30), 1,6 g (0,05 Mol) Schwefel und 70 ml Trichlorbenzol werden 5 Minuten zum Sieden erhitzt. Es entweichen beträchtliche Mengen H_2S und die Lösung verfärbt sich dunkelrotbraun. Man läßt langsam abkühlen und saugt die ausgefallenen Kristalle ab. Nach dem Umkristallisieren aus Trichlorbenzol, erhält man schöne, dunkelrotbraune Blättchen mit grünlichem Schimmer, die bei $270-73^\circ$ schmelzen. Ausbeute 4,8 g (65% d. Th.)

Analyse: 5,407 mg Substanz 13,020 mg CO_2 1,650 mg H_2O
3,281 mg Substanz 0,109 ml N_2 ($28^\circ/726$ mm Hg)
10,721 mg Substanz 20,620 mg $BaSO_4$

$C_{20}H_{13}NS_3$ Ber.: C: 66,26 H: 3,34 N: 3,87 S: 26,53
362,52 Gef.: 65,71 3,42 3,60 26,42

34. 5,2"-Di-(p-tolyl)-(2,3:3',2')-(5,6:5'',4'')-dithienothiazin (XVIII)

3,6 g (0,01 Mol) 5,5'-Di-(p-tolyl)-2,2'-dithienylamin (Vorschrift 31), 0,8 g (0,025 Mol) Schwefel und 30 ml Trichlorbenzol werden 5 Minuten zum Sieden erhitzt. Während sich die Lösung dunkelrotbraun färbt, entweichen ziemliche Mengen H_2S . Beim Abkühlen kristallisieren dunkelbraune Blättchen aus, die abgesaugt und aus Trichlorbenzol umkri-

stallisiert werden. Nach dreimaligem Umkristallisieren sind sie analysenrein und schmelzen bei über 340°.

Rohausbeute 2,4 g (62% d. Th.)

Analyse: 3,900 mg Substanz 9,658 mg CO₂ 1,484 mg H₂O
3,261 mg Substanz 0,110 ml N₂ (28°/725 mm Hg)
6,371 mg Substanz 11,130 mg BaSO₄

C ₂₂ H ₁₇ NS ₃	Ber.:	C: 67,65	H: 4,13	N: 3,58	S: 24,64
390,59	Gef.:	67,58	4,25	3,65	24,00

35. 5,2"-Di-(β-naphthyl)-(2,3:3',2')-(5,6:5",4")-dithienothiazin (XIX)

4,3 g (0,01 Mol) 5,5'-Di-(β-naphthyl)-2,2'-dithienylamin (Vorschrift 32), 0,8 g (0,025 Mol) Schwefel und 30 ml Trichlorbenzol werden behandelt, wie unter 34 beschrieben. Es resultieren dunkelrotbraune Kristalle, die sich schwer reinigen lassen. Deshalb wurde auf eine Analyse verzichtet. Die Verbindung hat die gleichen Eigenschaften wie die beiden analogen Thiazine XVII und XVIII. Ihr Schmelzpunkt liegt über 340°. Ausbeute 2,2 g (48% d. Th.)

36. Salze der (2,3:3',2')-(5,6:5",4")-Dithienothiazine

a) mit conc. Schwefelsäure

Man erhitzt 1 g des Dithienothiazins mit 10 ml conc. H₂SO₄ zum Sieden bis sich die Substanz gelöst hat. Nach dem Abkühlen verdünnt man mit 50 ml Wasser und zentrifugiert die ausgefallenen Flocken ab. Die feuchten Kristalle werden noch 3-4 Mal in Wasser aufgeschwemmt und jeweils von neuem abzentrifugiert. Schließlich trocknet man sie im Trockenschrank.

Es hinterbleiben blaue bis blauviolette Kristalle, die höher schmelzen als das zugrundeliegende Thiazin und sich in Methanol oder Aceton mit violetter Farbe lösen.

b) mit conc. Perchlorsäure

Man kocht 1 g des Dithienothiazins 5 Stunden mit 60%iger Perchlorsäure unter Rückfluß und saugt dann durch eine Glasfritte vom Ungelösten ab. Aus dem tief dunkelvioletten Filtrat kristallisieren in geringer Ausbeute blaue bis violette Kristalle, die isoliert werden wie unter a) beschrieben und analoge Eigenschaften besitzen. Durch Zugabe von Wasser zum Filtrat kann man die Ausbeute ein wenig erhöhen. Schließt man das Salz mit Natrium auf, so läßt sich Halogen nachweisen.

37. Molekulargewichtsbestimmung des 5,2"-Diphenyl-(2,3:3',2')-(5,6:5'',4'')-dithienothiazins in Campher

Einwaage: Thiazin: 1,141 mg
Campher: 131,2 mg $\Delta T = 1,1$

$$MG = \frac{40 \cdot 1,141 \cdot 1000}{131,2 \cdot 1,1} = 317$$

Theoretisches Molekulargewicht: 363

Literaturzusammenstellung

- 1) N. S. Gill, K. B. James, F. Lions und K. Potts,
J. Amer. chem. Soc. 74, 4923 (1952)
- 2) E. B. Knott, J. chem. Soc. (London) 1947, 1190
- 3) L. Knorr, Liebigs Ann. Chem. 301, 4
- 4) B. H. Nicolet, J. Amer. chem. Soc. 53, 3066 (1931)
- 5) A. L. Williams und A. R. Day,
J. Amer. chem. Soc. 74, 3875 (1952)
- 6) B. Reichert: "Die Mannichreaktion", Springer Verlag
(1959) S. 125
- 7) H. Fießelmann u. H. Habicht, Dissertation Erlangen
(1958) S. 159 f.
- 8) T. L. Cairns, R. A. Carboni, D. D. Cofman, V. A. Engelhardt, R. E. Hechert, E. L. Little, E. G. Mc Geer, B. C. McKusick, W. J. Middleton, R. M. Scribner, C. W. Theobald und H. E. Winberg, J. Amer. chem. Soc. 79, 2341 (1957) u. J. Amer. chem. Soc. 80, 2775 (1958)
- 9) A. Dornow und F. Fleischmann, Ber. dtsh. chem. Ges. 88, 1340 (1955)
- 10) M. Tanaka u. N. Murata, Chem. Centralblatt 1957, 11 551
- 11) Houben Weyl, Band 8, 273 (1952)
- 12) H. Hellmann u. G. Opitz, " α -Aminoalkylierung"
Verlag Chemie GmbH Weinheim/Bergstr. (1960), S. 260
- 13) V. Prelog u. M. Kobelt, Helv. Chim. Acta 32, 1187 (1949)
- 14) H. Fießelmann und K. H. Büttner, Diss. Erlangen (1961)

- 15) F. Ackermann, Friedländer X, 145 f.
F. Kehrmann u. J. H. Dardel, Ber. dtsh. chem. Ges. 55, 2348
L. W. Masch u. R. Petersen, Arzneimittelforschung 9 (1955), 715-17
- 16) O. Wichterle: "Allgemeine org. Chemie" S. 152 f.
P. H. Hermans: "Theoretical org. Chemistry" (1954) S. 104 f.
Jack Hine: "Reaktivität und Mechanismus" (1960) S. 374
- 17) K. Ziegler, Houben Weyl 8, 253
- 18) R. H. Harradence u. F. Lions, Chem. Centralblatt 1939, 4959
- 19) Org. Synth. 23, 30
- 20) F. F. Blicke u. Charles E. Maxwell,
J. Amer. chem. Soc. 64, 431 (1942)
- 21) D. W. Adamson, P. A. Barrett, J. W. Bellinghurst und
T. S. G. Jones, J. chem. Soc. (London) 1958, 312
- 22) C. Mannich und R. Braun, Ber. dtsh. chem. Ges. 75, 803
- 23) Über die Theorie und Auswertung von EPR-Spektren siehe
auch K. Scheffler, Z. f. Elektrochemie 65, 439 (1961)

L e b e n s l a u f =====

Am 1. Juni 1934 wurde ich als Sohn des Kaufmanns Hans K e e s s und seiner Ehefrau Emma, geb. Möschle, in Ludwigshafen am Rhein geboren.

Im März 1940 trat ich in die Volksschule in Ludwigshafen ein. Diese besuchte ich 3 Jahre. Kriegsbedingt zogen wir 1942 nach Zunsweier bei Offenburg im Schwarzwald um. Dort wurde ich in die 5. Volksschulklasse aufgenommen. Im Herbst 1944 legte ich in Offenburg die Aufnahmeprüfung für höhere Schulen ab.

Zu Kriegsende kehrte ich mit meiner Familie wieder nach Ludwigshafen am Rhein zurück und setzte dort im Oktober 1945, an der damaligen Oberrealschule an der Jägerstraße, den unterbrochenen Schulbesuch fort. An derselben Schule, zu dieser Zeit dem Naturwissenschaftlichen Gymnasium an der Jägerstraße, erhielt ich im Frühjahr 1953 das Reifezeugnis.

Im Mai des gleichen Jahres immatrikulierte ich mich an der Friedrich Alexander Universität in Erlangen als Studierender der Chemie. Im Januar 1956 habe ich an der gleichen Universität das Diplom-Chemiker-Vorexamen, und im Januar 1958 das Diplom-Chemiker-Hauptexamen abgelegt.

Mit meiner Diplomarbeit unter der Leitung von Herrn Priv. Doz. Dr. H. Schildknecht, war ich vom Mai 1958 bis Ende Februar 1959 beschäftigt.

Nach deren Abschluß begann ich mit der vorliegenden Dissertation.

GEDRUCKT BEI LUDWIG MÜLLER ERLANGEN